



DEUTSCHE **PATENTAMT**

AUSLEGESCHRIFT 1077223

B 39458 IVb/12p

REFERENCES AND NOTES

**BEKÄNNIMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT: 10. MÄRZ 1960**

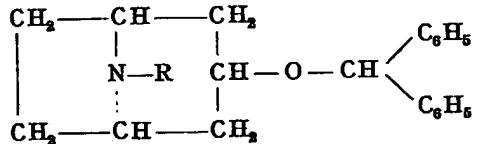
AUSLEGESCHRIFT: 10. MÄRZ 1980

1

Diphenylmethyläther des Tropins und Pseudotropins sind bereits bekannt. Es ist ferner bekannt, daß diese Äther eine atropinähnliche krampflösende Wirkung sowie Antihistamineigenschaften besitzen. Bei diesen Verbindungen übersteigt die krampflösende Wirkung die anderen Eigenschaften so sehr, daß eine Verwendung als Antihistamin nicht in Frage kommt. Lediglich beim Tropin-p-chlorbenzhydryläther ist das Verhältnis von Antihistaminwirkung zur krampflösenden Wirkung so ausgeglichen, daß die Antihistaminwirkung ausgewertet werden kann.

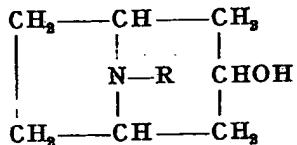
Es wurde nun gefunden, daß durch eine Veränderung des Substituenten am Stickstoffatom des Tropingerüstes Verbindungen erhalten werden, deren Antihistaminwirkung die der bisher bekannten Verbindungen übertrifft und die darüber hinaus eine wesentlich gesteigerte Wirkungsdauer haben. Da es für die medizinische Anwendung günstig ist, wenn eine geringe krampflösende Wirkung mit einer starken Antihistaminwirkung verbunden ist, sind die neuen Äther besonders wertvoll.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Benzhydryläthern des Nortropins und deren Salzen der allgemeinen Formel



in der R den Isopropyl- oder Allylrest bedeutet.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Verätherung von N-substituierten Nortropinen der allgemeinen Formel



in der R die vorstehend genannte Bedeutung hat, mit Benzhydrol oder seinen funktionellen Derivaten und Überführung der erhaltenen Äther in ihre Salze.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens nach der Erfindung besteht darin, daß man als funktionelles Derivat des Benzhydrols ein Halogenid verwendet und die Verätherung bei erhöhten Temperaturen in einem inerten, wasserfreien, organischen Lösungsmittel, das ein tertiäres Amin enthält, durchführt. Bei dieser Arbeitsweise fällt sofort das halogenwasserstoffsäure Salz des entsprechenden Äthers aus.

Die N-substituierten Nortropine der oben angegebenen

erfahren zur Herstellung anästhetisch und antihistaminisch wirksamen N-substituierten hydryläthern des Nortropins und deren Salzen

Anmelder:

C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim/Rhein

Dr. Karl Zeile, Dr. Werner Schulz und Dr. Helmut Wick, Ingelheim/Rhein, sind als Erfinder genannt worden

?

benen allgemeinen Formel werden, soweit sie noch nicht bekannt sind, vorzugsweise durch Kondensation von Dialdehyden, Acetondicarbonsäure und Ammoniak bzw. primären Aminen nach den bekannten Verfahren von R. Robinson (vgl. Journal of the Chemical Society, Bd. 111, 1917, S. 762 und 876 und von C. Schöpf und Mitarbeitern (vgl. Fiat Review of German Science, Bd. 37, 1953, S. 117 bis 123) hergestellt. Wird diese Kondensation unter Verwendung von Ammoniak durchgeführt, so ist es erforderlich, das Stickstoffatom nachträglich zu alkylieren.

In der folgenden Tabelle sind die krampflösende Wirkung, die Antihistaminwirkung, die lokalanästhetische Wirkung und die Giftigkeit der nach dem Verfahren der Erfindung hergestellten Verbindungen und einiger bekannter Verbindungen zusammengestellt.

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß die Dauer der
40 Antihistaminwirkung des N-Isopropyl-nortropinbenz-
hydrylätherhydrochlorids nahezu das 10fache der-
jenigen des unter dem Handelsnamen »Benadryl«
bekannten N-Dimethylaminoäthylbenzhydryläthers
und die lokalanästesierende Wirkung der neuen Ver-
45 bindung gut das Doppelte von derjenigen der be-
kannten Verbindung beträgt. Die überraschend lange
Wirkungsdauer ist bei der Heilbehandlung von Men-
schen von großer Bedeutung, da dadurch eine Schutz-
wirkung während der Nacht erzielt wird, ohne daß
50 eine neue Menge in diesem Zeitraum verabreicht wer-
den muß. Ein weiterer Vorteil des N-Isopropyl-
nortropinbenzhydrylätherhydrochlorids liegt darin,
daß dasselbe keine stark beruhigenden Eigenschaften
und atropinähnlichen Nebenwirkungen wie das

| Verbindung | Krampflösende Wirkung am isolierten Darm gegen Acetylcholin Atropin=1 | Antihistaminwirkung beim Meerschweinchen am isolierten Darm »Benadryl« =1 | Wirkungs-dauer beim Histamin-asthma, Wirkungs-dauer von »Benadryl« =100 | Lokalanästhesie (Oberflächen-anästhesie) an der Kaninchen-hornhaut Cocain=1 | Giftigkeit LD ₅₀ bei Einspritzung unter die Haut bei fünf weißen Mäusen je geprüfte Menge, Tierzahl insgesamt in Klammern () |
|---|---|--|---|---|---|
| N-Dimethylaminoäthylbenzhydryl-äther=»Benadryl« | 1/40 bis 1/50 | 1 | 100 | 50 | 125 mg je kg (20) |
| Tropin-benzhydrylätherhydrochlorid | 1/2 bis 1 | 4 | 250 | 10 | 45 mg je kg (25) |
| Tropin-p-chlorbenzhydrylätherhydrochlorid | 1/5 | 2 | 180 | 50 | 52,5 mg je kg (20) |
| N-Isopropyl-nortropinbenzhydryl-ätherhydrochlorid | 1/50 | 1 | 920 | 100 bis 125 | 52,5 mg je kg (15) |
| N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid | 1/10 | 3,5 | 140 | 250 | 31 mg je kg |

»Benadryl« und die anderen in der Tabelle aufgeführten bekannten antihistaminisch wirksamen Verbindung besitzt. Diesen Vorteilen gegenüber kann die größere Giftigkeit der neuen Verbindung in Kauf genommen werden.

Das N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid zeigt neben einer guten Antihistaminwirkung eine lokalanästhetische Wirkung, die fünfmal so groß ist wie die des »Benadryls«. Es ist ferner stark bakterizid und fungizid, wodurch alle Entzündungskeime abgetötet werden, die juckreizfördernd wirken. Wegen dieser besonderen Eigenschaften wird die neue Verbindung klinisch vor allem als juckreizstillendes Mittel in Salbenform für die Haut angewandt, wobei sich die gegenüber »Benadryl« erhöhte, bei der Einspritzung unter die Haut bestimmte Giftigkeit nicht auswirkt.

Bei den nach dem Verfahren der Erfahrung herstellbaren Verbindungen scheint zunächst die Ausnutzung der besseren Antihistaminwirkung und der längeren Antihistaminwirkungsdauer durch die erhöhte Giftigkeit in Frage gestellt zu sein, da die Giftigkeit beim Einspritzen unter die Haut bei weißen Mäusen größer ist als die der Vergleichsverbindungen. Die klinische Erprobung an Menschen hat jedoch gezeigt, daß die Prüfung der Giftigkeit bei Mäusen nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ ein falsches Bild vermittelt. Bei der klinischen Anwendung zeigt sich nämlich eindeutig, daß die neuen Verbindungen keine Nebenwirkungen verursachen, wenn die Verabreichungsmenge gleich oder sogar doppelt so groß ist wie die von »Benadryl« (»Diphenhydramine«); von diesem ist bekannt, daß es bei einer Verabreichung von 50 mg beim Menschen atropinartige Nebenwirkungen, wie Trockenheit im Munde, Sehstörungen und darüber hinans mehr oder minder starke Müdigkeit, hervorruft. Alle diese genannten Nebenwirkungen treten bei der Verabreichung der neuen Verbindungen an den Menschen nicht auf.

Beispiel 1

N-Isopropyl-nortropinbenzhydrylätherhydrochlorid

4,22 g (0,025 Mol) N-Isopropyl-nortropin, 7,64 g (0,037 Mol) Benzhydrylchlorid und 4,64 g (0,25 Mol) n-Tributylamin werden in 25 ccm wasserfreiem Toluol gelöst, und die Lösung wird dann 5 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 180°C unter Rückfluß erhitzt.

65

n-Tributylamin werden in 35 ccm wasserfreiem Toluol gelöst. Die Durchführung der Umsetzung erfolgt nach dem Beispiel 1. Man erhält 8,4 g, ent-

Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden werden nochmals 7,64 g Benzhydrylchlorid und 4,64 g n-Tributylamin zugegeben. Nach 24 Stunden ist die Umsetzung beendet. Das Lösungsmittel wird aus dem Reaktionsgemisch im Vakuum bei 20 Torr abdestilliert und das als Rückstand verbleibende zähe Öl mit Aceton angerührt, worauf es sofort kristallisiert. Man erhält 4,20 g, entsprechend 58,4% der Theorie, weiße Kristalle vom F. = 194 bis 197°C nach dem Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester.

Beispiel 2

N-Isopropyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid

170 g (1 Mol) N-Isopropyl-nortropin, 495 g (2 Mol) Benzhydrylbromid und 185 g (1 Mol) n-Tributylamin werden in einen 2 l fassenden Rundkolben, der mit einem Rührer und einem Rückflußkühler versehen ist, gegeben und in 250 ccm wasserfreiem Toluol gelöst. Die Mischung wird dann 6 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 170 bis 180°C unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der Rückflußkühler ist mit einem Chlорcalciumröhrlchen verschlossen. Während der Reaktionszeit verfärbt sich das Reaktionsgemisch leicht bräunlich. Nach der Beendigung der Umsetzung wird das Toluol im Vakuum der Wasserstrahlpumpe (20 Torr) aus der Reaktionslösung abdestilliert, der ölige Rückstand mit wenig Aceton, etwa 100 ccm, angerührt und in ein Eisbad gestellt. Das N-Isopropyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid kristallisiert sofort aus und wird von der Mutterlauge abgesaugt. Die Ausbeute an schwach bräunlich verfärbtem, kristallinem N-Isopropyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid betrug in mehreren Ansätzen 410 g, entsprechend 98,5% der Theorie; F. = 207 bis 208°C unter Zersetzung.

Das rohe N-Isopropyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid wird aus 350 ccm Acetonitril unter Zusatz von 10 g Entfärbungskohle umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 381 g, entsprechend 91,6% der Theorie.

Beispiel 3

N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid

5,9 g (0,037 Mol) N-Allyl-nortropin, 9,8 g (0,03 Mol) Benzhydrylbromid und 6,96 g (0,037 Mol) n-Tributylamin werden in 35 ccm wasserfreiem Toluol gelöst. Die Durchführung der Umsetzung er-

sprechend 66% der Theorie, weiße Kristalle vom F. = 176 bis 178°C nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril.

Beispiel 4

N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid

Eine Lösung von 42,0 g (0,25 Mol) N-Allyl-nortropin, 93,0 g (0,037 Mol) Benzhydrylbromid und 47,0 g (0,25 Mol) n-Tributylamin (Kp. = 211 bis 215°C) in 200 ccm wasserfreiem Toluol wird in einem Rundkolben 6 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 170 bis 180°C unter Rückfluß und unter Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Das Reaktionsgefäß wird nach der Beendigung der Reaktionszeit abgekühlt und in ein Eisbad gestellt. Das N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid kristallisiert sofort aus und wird von der Mutterlauge abgesaugt. Die Ausbeute an rohem, schwach bräunlich verfärbtem kristallinem N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid beträgt 98,5 g, entsprechend 95,0% der Theorie; F. = 160 bis 162°C unter Zersetzung.

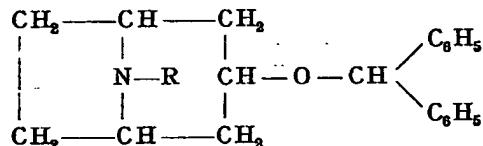
Das rohe N-Allyl-nortropinbenzhydrylätherhydrobromid wird anschließend aus 250 ccm Acetonitril umkristallisiert, und man erhält 92,2 g, entsprechend 89,3% der Theorie, farblose Nadeln vom F. = 178 bis 179°C unter Zersetzung. Als Lösungsmittel zum Umkristallisieren kann auch Isobutylacetat verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE:

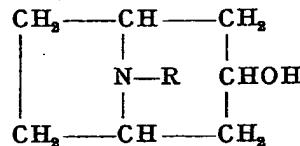
30

1. Verfahren zur Herstellung von lokalanästhetisch und antihistaminisch wirksamen N-substituierten

ierten Benzhydryläthern des Nortropins und deren Salzen der allgemeinen Formel



in der R den Isopropyl- oder den Allylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man N-substituierte Nortropine der allgemeinen Formel



in der R die vorstehend genannte Bedeutung hat, mit Benzhydrol oder seinen funktionellen Derivaten in an sich bekannter Weise veräthert und die erhaltenen Äther in ihre Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als funktionelles Derivat des Benzhydrols ein Halogenid verwendet und die Verätherung bei erhöhten Temperaturen in einem inertien, wasserfreien, organischen Lösungsmittel, das ein tertiäres Amin enthält, durchführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

USA-Patentschriften Nr. 2 678 317, 2 706 198; Chimia, Bd. 9, 1955, S. 213.